

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-107250

(43)Date of publication of application : 08.04.2004

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00
A61K 31/7034
A61P 17/00
A61P 29/00
A61P 37/08
A61P 43/00

(21)Application number : 2002-271068

(22)Date of filing : 18.09.2002

(71)Applicant : KANEBO LTD

(72)Inventor : YOKOTA TOMOHIRO
YAMAZAKI SHUNSUKE
SUZUKI KEIKO
IKEMOTO TAKESHI
HIKIMA RIE
MATSUMOTO MASAYUKI

(54) SENSITIVE SKIN IMPROVER, NERVE GROWTH FACTOR GENERATION SUPPRESSOR, AND SKIN CARE COMPOSITION FOR EXTERNAL USE FOR SENSITIVE SKIN IMPROVEMENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a sensitive skin improver and a skin care composition for external use for sensitive skin improvement, particularly an improver for hypersensitive skin, and a nerve growth factor generation suppressor and a skin care composition for external use for the hypersensitive skin.

SOLUTION: The sensitive skin improver, particularly that for the hypersensitive skin, and the nerve growth factor generation suppressor comprise one or more than two kinds of glycosides selected from glycosides of eugenol, isoeugenol, raspberry ketone, and rhododendrol. The skin care composition for external use for the sensitive skin, in particular that for the hypersensitive skin contains these glycosides.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.09.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-107250

(P2004-107250A)

(43) 公開日 平成16年4月8日(2004.4.8)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 61 K 7/48	A 61 K 7/48	4 C 0 8 3
A 61 K 7/00	A 61 K 7/00	F 4 C 0 8 6
A 61 K 31/7034	A 61 K 31/7034	
A 61 P 17/00	A 61 P 17/00	
A 61 P 29/00	A 61 P 29/00	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-271068 (P2002-271068)	(71) 出願人	000000952
(22) 出願日	平成14年9月18日 (2002. 9. 18)		カネボウ株式会社
			東京都墨田区墨田五丁目17番4号
		(72) 発明者	横田 朋宏
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号カ
			ネボウ株式会社化粧品研究所内
		(72) 発明者	山崎 俊介
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号カ
			ネボウ株式会社化粧品研究所内
		(72) 発明者	鈴木 恵子
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号カ
			ネボウ株式会社化粧品研究所内
		(72) 発明者	池本 毅
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号カ
			ネボウ株式会社化粧品研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 敏感肌改善剤、神経成長因子生成抑制剤及び敏感肌改善用皮膚外用組成物

(57) 【要約】

【課題】 敏感肌改善剤及び敏感肌改善用皮膚外用組成物、特に知覚過敏タイプ敏感肌の改善剤、神経成長因子生成抑制剤及び知覚過敏タイプ敏感肌用皮膚外用組成物を提供する。

【解決手段】 オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる敏感肌改善剤、特に知覚過敏タイプ敏感肌の改善剤、神経成長因子生成抑制剤、及び、これらを含む敏感肌用皮膚外用組成物、特に知覚過敏タイプ敏感肌用皮膚外用組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる敏感肌改善剤。

【請求項 2】

オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる知覚過敏タイプ敏感肌改善剤。

【請求項 3】

オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる神経成長因子生成抑制剤

。

【請求項 4】

オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体を含有する敏感肌改善用皮膚外用組成物。

【請求項 5】

オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体を含有する知覚過敏タイプ敏感肌改善用皮膚外用組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、敏感肌改善剤及び敏感肌改善用皮膚外用組成物に関し、特に知覚過敏タイプ敏感肌の改善剤、神経成長因子生成抑制剤及び知覚過敏タイプ敏感肌用皮膚外用組成物に関する。

【0002】**【従来の技術】**

近年のマーケット調査によると女性の消費者で自分は敏感肌であると考えているヒトは年々増えている。こうした状況から敏感肌対応化粧品の開発が望まれている。一般的に、敏感肌は表皮バリアがダメージを受けた肌であると考えられている。また、近年、センシティブスキンという言葉が、一般的に使われるようになり、雑誌等に多く取り上げられている。また、多くの人が“自分は敏感肌である”と認識している。実際に、女性にアンケートを実施した場合、「敏感肌である」と「どちらかと言えば敏感肌である」と回答した人を合計すると約50%に達している。敏感肌は、太陽光、大気汚染、活性酸素、化学物質、温度、乾燥、喫煙、皮膚過洗浄、ストレス等の環境要因によって引き起こされ増悪すると考えられている。敏感肌用化粧料としては、塩素チャンネルまたはカリウムチャンネルが付随したレセプターのアゴニスト物質であるタウリン、γ-アミノ酪酸等を使用する方法（例えば、特許文献1参照）、ムコ多糖とエラスターゼ抑制剤の配合（例えば、特許文献2参照）、またワレモコウ、カワラヨモギ等の植物のエッセンスの配合（例えば、特許文献3参照）等が提案されている。一方、本発明者らは、見かけ上健康肌であるが敏感肌には、（1）皮膚の角層水分量、経皮水分蒸散量（TEWL）及び表皮の異常角化量である重層剥離量のいずれか一つのパラメーターが、統計処理にて非敏感肌に較べ有意である表皮バリア機能低下タイプ、（2）皮膚内部観察による表皮厚さ、及び／又は真皮乳頭層密度のパラメーターが、統計処理にて非敏感肌に較べ有意である炎症タイプ、（3）電気刺激感受性、及び／又は神経成長因子（NGF）産生量のパラメーターのみが、統計処理にて非敏感肌に較べ有意である知覚過敏タイプ、の3つのタイプがあることを発見し既に提案しているが（特願2002-262380号）、特にこれら敏感肌タイプ別の皮膚状態を改善するためのケア方法が重要である。

【0003】

所で、本発明で用いる成分の一部であるラズベリーケトン配糖体及びロドデンドロール配糖体を配合した化粧料は、メラニン生成抑制作用を有する（例えば、特許文献4、特許文献5参照）、ラズベリーケトン配糖体を配合した化粧料は、脂肪の分解を促進し肥満の抑制等の肥満体質の改善に有効である（例えば、特許文献6）、また一酸化窒素補足効果を有し老化防止化粧料として有効である（例えば、特許文献7）ことなどが見出され、既に提案されている。

【0004】

【特許文献1】

特表2001-514206号公報（第2-3頁、特許請求の範囲）

【特許文献2】

特開2000-204014号公報（第2頁、特許請求の範囲）

【特許文献3】

特開平11-29460号公報（第2頁、特許請求の範囲）

【特許文献4】

特開平10-17462号公報（第2頁、特許請求の範囲）

【特許文献5】

特開平10-182410号公報（第2頁、特許請求の範囲）

【特許文献6】

特開2000-169325号公報（第2頁、特許請求の範囲）

【特許文献7】

特開2000-290177号公報（第2頁、特許請求の範囲）

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上記事情に鑑み、本発明の目的とするところは、敏感肌改善剤及び敏感肌改善用皮膚外用組成物、特に知覚過敏タイプ敏感肌の改善剤、神経成長因子生成抑制剤及び知覚過敏タイプ敏感肌用敏感肌用皮膚外用組成物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、敏感肌の改善成分について鋭意検討した結果、オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる成分が敏感肌の改善作用を有すること、特に知覚過敏タイプの敏感肌の改善作用を有することを発見し、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明の請求項1は、オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる敏感肌改善剤である。

【0008】

本発明の請求項2は、オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる知覚過敏タイプ敏感肌改善剤である。

【0009】

本発明の請求項3は、オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体からなる神経成長因子生成抑制剤である。

【0010】

本発明の請求項4は、オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体を含有する敏感肌改善用皮膚外用組成物である。

【0011】

本発明の請求項5は、オイゲノール配糖体、イソオイゲノール配糖体、ラズベリーケトン

10

20

30

40

50

配糖体、ロドデンドロール配糖体から選ばれる一種、または二種以上の配糖体を含有する知覚過敏タイプ敏感肌改善用皮膚外用組成物である。

【0012】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の詳細について説明する。

本発明で用いる、前記配糖体は、配糖体のアグリコン部分に相当するオイゲノール、イソオイゲノール、ラズベリーケトン、ロドデンドロールの既存のフェノール化合物と、グルコース、ガラクトース、マンノース、ラムノース、キシロース、リボース、アラビノース、グルコサミン、ガラクトサミン等の単糖類、マルトース、セロビオース、イソマルトース、エピラクトース等の二糖類等の糖類とを、上記アグリコンのフェノール基の水酸基のところでO-グリコシド結合させたものである。本発明では、上記糖類の中でも、単糖類、二糖類が好ましく、特に単糖類が好ましい。本発明で用いる配糖体は、 α 体、 β 体のいずれでも良く、また α 体、 β 体の混合物でもよい。これら配糖体は市販されているものも多く容易に入手できるが、公知の方法で容易に合成することができ、例えば、糖類と上記フェノール化合物とを酸類の存在下で反応させることにより容易に合成できる。また、公知のKoenigs-Knorr反応等の反応によって、 β 体のみを合成することも可能である[Chem. ber., 34, 957 (1901)]。また、本発明では、カラムクロマトグラフィー等の手段を用いて目的の配糖体を精製して用いることもできる。また、これら配糖体は植物等に β 体の形で含まれる成分でもあり、フレイバー・アンド・フラグランスジャーナル 第8巻、61～80頁(1993年)等に記載の方法に準じ、植物から適当な溶媒によって抽出し、必要により公知の方法で濃縮や乾固して用いることもできる[フィトケミストリー 第29巻、第12号 3853-3858頁(1990年)]。

【0013】

本発明では、上記配糖体の一種、二種以上を敏感肌用皮膚外用組成物中に配合する場合には、その総配合量としては、有効成分換算で、0.001～5.0質量%の範囲内で配合することが好ましい。尚、本発明の神経成長因子生成抑制剤は敏感肌改善用皮膚外用組成物に配合する以外に、神経成長因子の発現が一般的に亢進していると言われているアトピー性皮膚炎の改善にも使用できる。

【0014】

本発明の敏感肌用皮膚外用組成物には、上記配糖体の成分以外に、必要に応じて、化粧品、医薬部外品、医薬品での皮膚外用組成物に配合される、界面活性剤、保湿剤、油剤、増粘剤、顔料、色素、塩類、キレート剤、中和剤、紫外線吸収剤、防腐剤、殺菌剤、精製水、天然水、深層海洋水、エチルアルコール等を適宜配合することができる。また、皮膚外用組成物の剤型としては、ローション、乳液、クリーム、ゲル、粉末、エアゾール、パップ剤等が挙げられ、顔、首、頭皮、手足、腕、脚部、胴部等の人体の皮膚に、塗布面積に応じた適量を、1日、1～3回、塗布、噴霧、貼着して使用される。

【0015】

【実施例】

先ず、敏感肌の分類方法について記載するが、本発明ではこれらの分類方法に限定されるものではない。

敏感肌被験者に対して、下記測定方法にて測定した各パラメータ値について、非敏感肌の各パラメータ値とを統計処理にて有意検定し、危険率5%以下、または危険率1%以下で有意であるものを、下記分類基準によって各敏感肌タイプに分類し、敏感肌改善作用を確認した。

(1) 皮膚の角層水分量が有意に少ない、経皮水分蒸散量(TEWL)が有意に多い、及び表皮の異常角化量である重層剥離量が有意に多い、といういずれか一つの有意値を示す表皮バリア機能低下タイプ

(2) 皮膚内部観察による表皮厚さが有意に厚い、及び／又は真皮乳頭層密度が有意に高い、といういずれか一つの有意値を示す炎症タイプ

(3) 電気刺激感受性のみが有意に高い、及び／又は神経成長因子 (NGF) 産生量のみが有意に多い、という有意値を示す知覚過敏タイプ

【0016】

敏感肌と非敏感肌の分類をステインギングテストで実施する。ステインギングテストとは、下記のように、被験物質である皮膚刺激性化学物質の感覚刺激性を判定する試験である。皮膚生理パラメータ測定及び角層のサンプリングは、例えば22℃、45% R. H. 条件下にて、洗顔後、20分間馴化し実施する。尚、これら測定箇所、測定条件については、これらに限定されるものではない。

【0017】

(1) ステインギングテスト方法

10

皮膚刺激性化学物質として、クエン酸、乳酸等の水溶性有機酸を用い、例えば2.5質量%クエン酸(1質量%CMC溶液)を使用する。試験部位は、頬部等の皮膚を使用する。評価方法として、試験物質を塗布開始直後、複数の所定時間後、ステインギング申告累積スコア(刺激を感じない=0、やや刺激を感じる=1、刺激を感じる=2、激しい刺激を感じる=3)が2以上の被験者をその試料に対する感受性群とする。本発明の分類では、感受性群を敏感肌群として、非感受性群を非敏感肌群とする。尚、本テストを含め、以下のテストの測定部位としては、特に明確な相違がしやすい頬部が好ましい。

【0018】

(2) 角層水分量の測定方法

皮膚の角層に存在する水分量である角層水分量の測定方法としては、高周波電流を用いて皮膚の電気インピーダンスを測定する方法、例えば3.5MHzの高周波電流を直径2mmのカードリングからなる電極を通して皮膚に流してコンダクタンスを測るSkicon-200(IBS社製)や電気容量から水分量を推定するCorneometer(Courage+Kazaka Germany社製)等を用い測定する方法、赤外線スペクトルを用いる方法、マイクロ波を用いる方法、超音波による方法等が挙げられ、その中でも高周波電流皮表コンダクタンスを測定する方法が好ましい。

【0019】

(3) 経皮水分蒸散量 (TEWL) の測定方法

皮膚内から皮膚外に蒸散する水分量である経皮水分蒸散量 (TEWL) の測定としては、皮膚表面から拡散する水分がFickの法則によると仮定し、皮膚上数mmの2点の蒸気圧を求め皮表から蒸散する水分量を測定する方法である、例えばTewameter (Courage+Kazaka Germany社製)、その他、1cm²のカプセルを皮膚に密着させ、カプセル内に窒素ガスを導入(300mL/分)し、カプセルに送りだす前とカプセルから回収した窒素ガス中の水分量を測定する方法であるハイドログラフAMU-100(ケイアンドエス社製)等を用いて測定する。

【0020】

(4) 重層剥離量の測定方法

粘着面を有する角質層採取シートを用いるテープストリッピング法によって角質層を採取する。表皮の異常角化によって層状に塊として剥離した重層剥離角質層が付着したシートを透過光にて撮像した画面をイメージプロセッサによって輝度反転画像にすることにより、角質層が厚く付着している部分ほど高輝度となるので、次ぎの数1の式により表皮の異常の角化である重層剥離量を算出する。この測定方法は、特開平9-131323号公報の記載に準じて実施する。

【0021】

【数1】

重層剥離量 = Σ 輝度値 \times ピクセル数

【0022】

(5) 共焦点レーザー顕微鏡による頬部皮膚観察(表皮の厚さと真皮乳頭密度の測定方法 50

非侵襲にて皮膚内部の形態観察が可能な機器である、例えば、In vivo共焦点レーザー顕微鏡 (Vivascope1000, Lucid社製, USA) を用い、波長830nmのレーザー光源を用いることにより、ヒト皮膚にダメージを与えることなく、皮膚表面から真皮上層までの任意の水平断面像を得ることが可能となる。被験者の頬部にプローブを接着することにより表皮内部観察を行う。本機器には垂直方向のマイクロメータが付属していて、表皮の厚さ測定と真皮乳頭密度の画像観察が可能である。尚、紫外線等の継続的な炎症を受けると、表皮の厚さが増加することは知られているが、表皮の厚さや真皮乳頭密度と敏感肌との関連についての報告はない。

【0023】

10

(6) 電気刺激感受性 (知覚閾値) の測定方法

末梢神経検査装置として、例えば、ニューロメーター (NEUROTRON、INCORPORATED社製) 等を用いて電氣的刺激による知覚過敏の程度を調べる。この方法は例えば、皮膚に直径1cmほどの電極 (金メッキ電極) を貼り、微弱な交流電流を流すものである。周波数を変えることで、A β 繊維、A δ 及びC繊維を選択的に刺激して、それぞれの絶対値測定が可能である。被験者が感知できる最低レベルの刺激量は、刺激を認識し始めたときに通電した電流量とする。その値をCPT (Current Perception threshold) 値として計測する。これにより知覚過敏の評価を行う。

【0024】

(7) 神経成長因子 (NGF) 産生量の測定方法

20

頬部等の角層中の神経成長因子 (NGF) 産生量 (本発明では、産生と生成は同じ意味である) の測定は次ぎのように行う。角層採取は、テープストリッピングにより実施する。頬部等から細胞を剥離した後、細かく切り、抗生物質を添加したPBS (-) 中に入れて、-20℃に保存した。それを融解後、氷上で超音波破碎し、遠心分離により得られた上清を、角層抽出液とする。この角層抽出液中のNGF含有量をELISA法により測定する。角層抽出液中のタンパク量は測定キット (Bio-Rad) を用いて定量する。

【0025】

次ぎに、上記試験方法の実施例と試験結果による肌の分類について記載する。

(a) スティンギングテスト

皮膚刺激性水溶性化学物質として、2.5質量%クエン酸 (1質量%CMC溶液) を使用した。試験部位は、頬部を使用した。評価方法として、塗布開始直後、2.5分後、5分後のクエン酸に対するスティンギング申告累積スコア (刺激を感じない=0 やや刺激を感じる=1 刺激を感じる=2 激しい刺激を感じる=3) が2以上の被験者をその試料に対する感受性群とする。クエン酸に対する感受性群を敏感肌群として、非感受性群を非敏感肌群とした。

【0026】

(b) スティンギングテストの結果

健常である女性被験者58名 (平均年齢29.2歳) に対し、アンケートを実施したところ、「敏感肌である」と「どちらかと言えば敏感肌である」と回答した人の割合は47%であった。更に、この被験者に対し、頬部を使用して上記スティンギングテストを行ったところ、敏感群 (クエン酸対して累積スコア3以上の被験者) は24名であり、この数字は全被験者の41%であった。そして自覚敏感肌の人是有意にスティンギングスコアが高かった。故に、スティンギングテストは、敏感肌と非敏感肌を分ける手段として有効である。この時の非敏感肌の人 (スコア0) は17名であった。

【0027】

(c) 敏感肌タイプの分類

敏感肌群について、3個の特長的なグループに分けることができ、これらの3タイプは、I. 表皮バリア機能低下タイプ、II. 炎症タイプ、III. 見かけ上健康肌であるが知覚過敏のタイプ、に分類した。

バリア機能が崩壊した敏感肌タイプ (I) のみ、図1に示す通り、Tewameter (50

Courage+Khazaka Germany社製)を用いて測定した経皮水分蒸散量(TEWL)の有意な増加が認められた。また、図2に示す通り、Skicon-200(IBS社製)を用いて測定した角層水分量に有意な低下が認められた。例えば、経皮水分蒸散量(TEWL)で、タイプIのグループだけ増加しているが、他のタイプのグループは非敏感肌とほぼ同じTEWL値を示している。このことから、これは表皮バリア機能低下タイプ(I)のグループの特徴であることが判る。

【0028】

次に、皮膚内部観察機器として、In vivo 共焦点レーザー顕微鏡(Vivascope1000, Lucid社製, USA)を用い、波長830nmのレーザー光源にて皮膚内部を非侵襲で観察し、表皮厚さ計測を行った。計測は各部位につき5ヶ所ずつ行い、その平均値を各部位の測定値とした。その結果、表3に示すように、敏感肌群の一つのグループのタイプIIのみが有意に表皮が厚かった。また、真皮乳頭層の共焦点画像を図4に示すが、通常頬部は真皮乳頭層の凹凸が少ないが、太陽光の露光部の肌に特徴的である乳頭層の顕著な凹凸を示す真皮乳頭層の密度が、この炎症タイプ(II)のグループのみに高く、他のグループにはなかった。このことから、この敏感肌グループは微弱な炎症反応を起こしていると考えられる。

【0029】

更に、電気刺激感受性である知覚過敏反応を客観的データで示すことを目的として、被験者の感じる刺激の絶対評価が可能なニューロメーター(NEUROTRON、INCORPORATED社製)を使って、電氣的刺激の知覚閾値の差を測定した。250Hzの電気刺激はA δ 線維を選択的的刺激し、5Hzの刺激はC線維を選択的に刺激する。その結果を図5に示すが、IIIタイプの敏感肌グループは有意に知覚閾値が低かった。つまり、このグループは化学物質に対する刺激だけではなく、電氣的刺激に対しても感受性が高い群であることを示していた。

尚、人工的にドライスキンを作製した場合に、表皮への神経線維の陥入が報告され、またアトピー性皮膚炎患者の痒疹病変部では顕著な神経線維の増加についても報告されている(小林雄輔、他5名、アトピー性皮膚炎における角質中の神経成長因子に関する研究：NGF量と臨床スコアとの相関、日本研究皮膚科学会第27回年次学術大会・総会プログラム、2002年8月2日・3日、125頁)。このことから、敏感肌の特徴的な知覚過敏反応は神経線維との密接な関与が考えられる。このIIIタイプのグループは、電気感受性及び/又はNGF量以外の他の皮膚性状パラメーターが非敏感肌とほぼ同一であることから、この神経線維が関与する知覚過敏反応が特異的に関与しているものと考えられる。

【0030】

続いて、テープストリッピングにより角層を剥離し、前記方法によって角層細胞中のNGFの測定を行ったところ、図6に示す通り、全ての敏感肌グループで、非敏感肌より有意にNGF量が多く、ステインギングスコアが全てのグループで高いことと共通した結果であり、このIIIタイプの知覚過敏グループは、電気感受性及び/又はNGF量以外の他の皮膚性状パラメーターが非敏感肌とほぼ同一であることから、IIIタイプの知覚過敏グループが敏感肌が神経線維との密接な関与が更に示された。

【0031】

上記結果から、今まで同一の特徴を有すると考えられてきた敏感肌について、下記表1の評価シートに示すように、敏感肌を、I. 表皮バリアが崩壊したタイプ表皮バリア機能低下タイプ、II. 炎症タイプ、III. 見かけ上健康肌であるが知覚過敏タイプ、の3タイプの特長的なグループに分類できることが明らかになった。表1で上向きの矢印及び下向きの矢印のパラメーターは各タイプの肌と相関性が高く有意であるパラメーターであり、特に二本の矢印のパラメーターは特に相関性が高く有意であるパラメーターであることを示す。

【0032】

【表1】

	タイプ	スティンギングスコア	バリア機能			炎症		知覚過敏	
			TEWL	水分量	異常角化	表皮厚さ	真皮乳頭層密度	NGF量	電気刺激感受性
敏感肌	I	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑	→	→	↑↑	→
	II	↑↑	→	→	→	↑	↑	↑↑	↑↑
	III	↑↑	→	→	→	→	→	↑↑	↑↑
非敏感肌		→	→	→	→	→	→	→	→

10

【0033】

本発明の有効性の確認試験を下記の通り実施した。まず、培養ヒトケラチノサイトを用い、*in vitro*でのNGF生成抑制試験を行った。尚、ラズベリーケートングルコサイド(β体)、ラズベリーケートンガラクトサイド(β体)、オイゲニルグルコサイド(β体)の合成は特開平7-179328号公報、特開平8-283775号記載の方法にて行った。

【0034】

[培養ヒトケラチノサイトを用いたNGF生成抑制試験]

MCDB153培地(WAKO社製)で培養した培養ヒトケラチノサイト(クラボウ社製)を12ウェルのプラスチックプレート(ファルコン社製)に(2×10^4)個/ウェルを播いた。4日後、ラズベリーケートングルコサイド(β体)、ラズベリーケートンガラクトサイド(β体)、オイゲニルグルコサイド(β体)の各濃度の試料を添加した。また、コントロールとして上記配糖体を含まない培地を使用した。72時間培養後、培養上清を1mL採取して、試験サンプルとした。この培養上清中のNGF含有量をELISAキット(プロメガ社製)により測定した。培養上清中のタンパク量は測定キット(バイオラッド社製)を用いて定量した。また、細胞増殖に及ぼす影響については、MTT(シグマ社製)を用いた方法により調べた。その結果を図7~9に示す。図7~9より、ラズベリーケートングルコサイド、ラズベリーケートンガラクトサイド、オイゲニルグルコサイドはNGF生成抑制効果が認められた。また、このときに細胞増殖の抑制は認められなかった。

【0035】

次に、下記のヒトによる敏感肌改善試験を行った。

【0036】

[敏感肌改善試験]

敏感肌改善の為、前記のスティンギングテストによって敏感肌と判定された被験者に対して、表皮脂質合成活性化効果を持つナイアシンアミドを連用し、それぞれのタイプの肌状態や前記スティンギングテストによる刺激に対する影響を調べた。ナイアシンアミド(2質量%含有化粧水)塗布により、有意にスティンギングスコアが減少し、TEWLについても減少することを、本発明者らは特願2002-262380号にて報告した。このことから、バリア機能崩壊グループの被験者に対し、細胞間脂質の合成促進効果を有する本剤を塗布することにより、バリア機能が改善し、その結果、刺激に対する耐性も向上した。

しかし、本発明者らの予想通りに、このトリートメントにより全ての被験者が改善したわけではなく、スティンギングスコアが変化しない被験者もいた。この被験者は、知覚過敏タイプ(タイプIII)や炎症タイプ(タイプII)に属していて、これらのタイプには知覚過敏や炎症性の皮膚状態を改善するためのトリートメントが必要であることが確認された。

【0037】

本発明者らは、この改善しなかった6名の被験者に対して、上記培養ヒトケラチノサイトのNGF生成抑制試験で、細胞増殖抑制することなくNGFの生成を抑制したラズベリー

50

ケトングルコサイド（RKGと略記）を下記配合処方で0.5質量%濃度で化粧水を作製し、連用試験を実施した。その結果を、RKGを連用する前のナイアシンアミド（2質量%含有化粧水：下記処方）を連用したときのデータ、ナイアシンアミドとPKGを連用する前のデータとともに、図10に示す。

【0038】

配合量（質量%）

ジプロピレングリコール	20
RKG又はナイアシンアミド	所定量
精製水	残量

10

【0039】

図10にて、連用によるステインギングスコアの変化を示すように、ナイアシンアミド連用ではステインギングスコアの減少は確認されなかったが、RKGの連用により、知覚過敏タイプ（タイプIII）と炎症タイプ（タイプII）の敏感肌の被験者において、有意なステインギングスコアの減少が確認された。この結果により、RKGは知覚過敏等の敏感肌状態を健康な状態に回復させる効果を有することが明らかになった。

【0040】

20

【発明の効果】

本発明が、優れた敏感肌改善剤及び敏感肌改善用皮膚外用組成物、特に知覚過敏タイプ敏感肌の改善剤、神経成長因子生成抑制剤及び知覚過敏タイプ敏感肌用皮膚外用組成物を提供することは明らかである。

【図面の簡単な説明】

【図1】各敏感肌タイプのTEWL値を示す図である。

【図2】各敏感肌タイプの角質水分量を示す図である。

【図3】各敏感肌タイプの表皮厚さを示す図である。

【図4】炎症タイプ（II）の真皮乳頭層の共焦点画像を示す図面代替写真である。

【図5】各敏感肌タイプの電気刺激感受性（知覚閾値）を示す図である。

30

【図6】各敏感肌タイプのNGF産生量を示す図である。

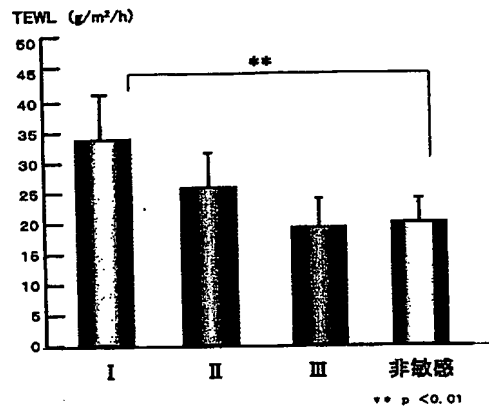
【図7】ラズベリーケトングルコサイドの培養ヒトケラチノサイドを用いたNGF産生抑制効果を示す図である。

【図8】ラズベリーケトンガラクトサイドの培養ヒトケラチノサイドを用いたNGF産生抑制効果を示す図である。

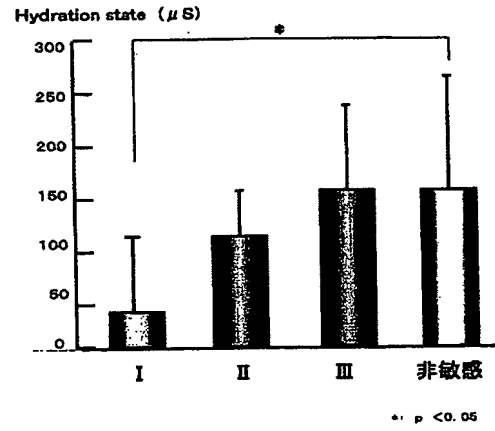
【図9】オイゲニルグルコサイドの培養ヒトケラチノサイドを用いたNGF産生抑制効果を示す図である。

【図10】ラズベリーケトングルコサイド（RKG）とナイアシンアミドを連用した後のステインギングスコアを示す図である。

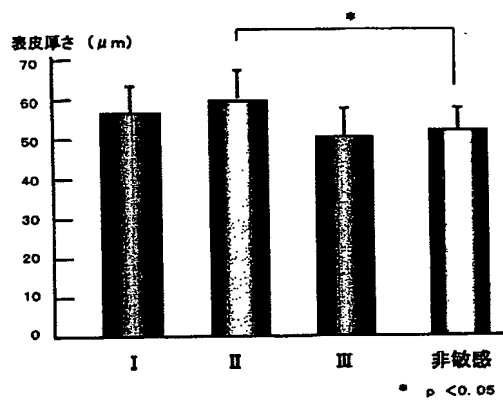
【図 1】



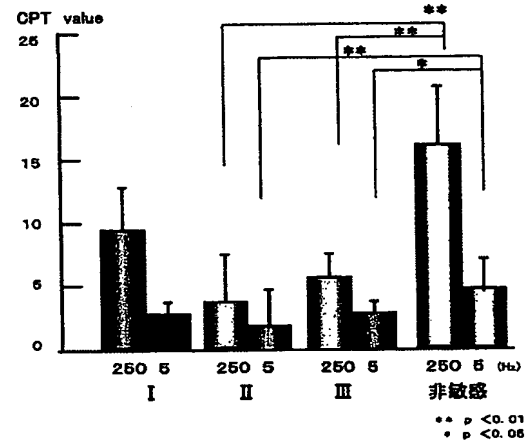
【図 2】



【図 3】



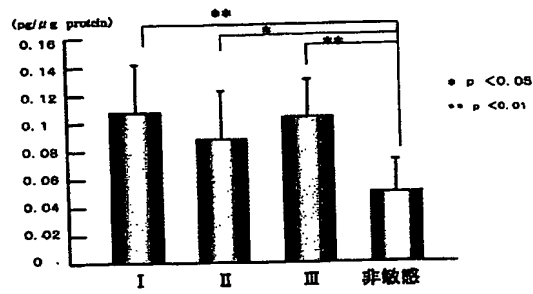
【図 5】



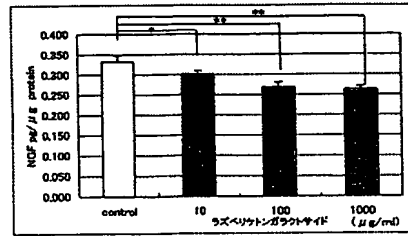
【図 4】



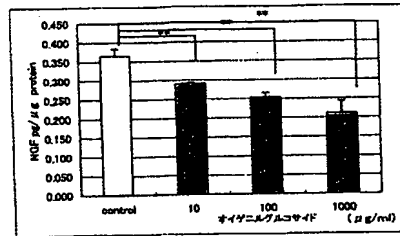
【図 6】



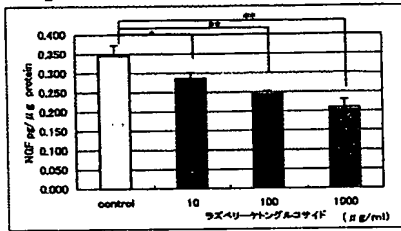
【図 8】



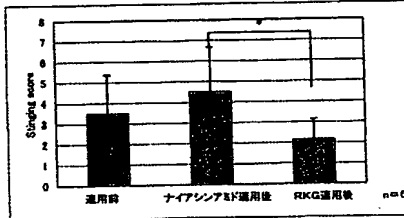
【図 9】



【図 7】



【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 引間 理恵

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号カネボウ株式会社化粧品研究所内

(72)発明者 松本 雅之

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号カネボウ株式会社化粧品研究所内

Fターム(参考) 4C083 AD391 AD392 CC02 EE12 EE13

4C086 AA01 AA02 EA08 MA01 MA02 MA03 MA04 MA63 NA14 ZA89
ZC02